

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.21.013

PD-1 单抗联合 GC 化疗治疗晚期尿路上皮癌的 疗效及对肿瘤恶性程度的影响

刘文辉,沈宏亮
(首都医科大学附属北京友谊医院泌尿外科,北京 101125)

[摘要] **目的** 观察程序性死亡受体-1(PD-1)单抗联合吉西他滨+顺铂(GC)化疗治疗晚期尿路上皮癌的疗效及对肿瘤恶性程度的影响,为疾病治疗方式选择提供参考。**方法** 将该院 2019 年 1 月至 2020 年 6 月收治的 64 例晚期尿路上皮癌患者作为研究对象,以随机数字表法分为联合组、化疗组,各 32 例。化疗组予以 GC 化疗,联合组予以 PD-1 单抗联合 GC 化疗,均治疗 6 周。比较 2 组治疗 6 周后疗效,治疗前、治疗 3 周、治疗 6 周后血清肿瘤标志物[糖类抗原 125(CA125)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)]水平,并统计不良反应发生率,随访观察 18 个月内存存情况。**结果** 联合组、化疗组在疾病缓解率、疾病控制率方面比较差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,2 组治疗 3、6 周后血清 CA125、TSGF、CYFRA21-1 水平均下降,且联合组下降更明显($P<0.05$);治疗期间联合组皮疹、乏力发生率较化疗组更高($P<0.05$),2 组在肺炎、发热、视力模糊、外周神经毒性、口腔黏膜炎、脱发、肝功能损害、肾功能损害、胃肠道反应、贫血、血小板减少症、白细胞减少症发生率方面差异无统计学意义($P>0.05$);联合组治疗后 18 个月生存率为 61.29%,高于化疗组的 30.00%($P<0.05$)。**结论** 应用 PD-1 单抗联合 GC 化疗治疗晚期尿路上皮癌可降低肿瘤恶性程度,延长患者生存时间,且可获得良好安全性,但需注意防范皮疹、乏力不良反应发生。

[关键词] 程序性死亡受体-1 单抗;吉西他滨;顺铂;尿路上皮癌;肿瘤恶性程度

[中图法分类号] R737.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)21-3274-05

Efficacy of PD-1 monoclonal antibody combined with GC chemotherapy in treating advanced urothelial carcinoma and its effect on tumor malignant degree

LIU Wenhui, SHEN Hongliang
(Department of Urological Surgery, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital Medical
University, Beijing 101125, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy of programmed death receptor-1 (PD-1) monoclonal antibody combined with gemcitabine+cisplatin (GC) chemotherapy in the treatment of advanced urothelial carcinoma and its effect on the degree of malignancy, so as to provide some reference for the choice of disease treatment mode. **Methods** A total of 64 patients with advanced urothelial carcinoma admitted and treated in this the hospital from January 2019 to June 2020 were selected as the research subjects and divided into the combination group and chemotherapy group by the random number table method, 32 cases in each group. The chemotherapy group was treated with the GC chemotherapy, and the combined group was given the PD-1 monoclonal antibody combined with the GC chemotherapy. All patients were treated for 6 weeks. The curative effects after 6 weeks of treatment, the levels of serum tumor markers [carbohydrate antigen 125 (CA125), tumor specific growth factor (TSGF) and cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1)] before treatment, in 3, 6 weeks after treatment were compared between the two groups. The adverse reaction occurrence rate and survival within 18 months were observed by follow up. **Results** There was no statistical difference in the disease remission rate and disease control rate between the combination group and chemotherapy group ($P>0.05$); compared with before treatment, the serum CA125, TSGF and CYFRA21-1 levels after 3-week, 6-week treatment in the two groups were decreased, moreover the decrease in the combined group was more obvious ($P<0.05$); the incidence rates of rash and fatigue in the combination group was higher than those in the chemotherapy group ($P<0.05$); there was no statistical difference in the incidence rates of pneumonia, fever, blurred vision, peripheral neurotoxicity, oral mucositis, hair loss, liver function damage, renal function damage, gastrointestinal

reaction, anemia, thrombocytopenia and leucopenia between the two groups ($P>0.05$); the survival rate after 18-month treatment in the combined group was 61.29%, which was higher than 30.00% in the chemotherapy group ($P<0.05$). **Conclusion** The application of PD-1 monoclonal antibody combined with GC chemotherapy in the treatment of advanced urothelial carcinoma could reduce the degree of malignancy, prolong the survival time of the patients, moreover obtain the good safety, but the attention should be paid to prevent the occurrence of rash and fatigue adverse reactions.

[Key words] programmed death receptor-1 monoclonal antibody; gemcitabine; cisplatin; urothelial carcinoma; malignant degree of tumor

尿路上皮癌为泌尿系统恶性肿瘤之一, 占尿路恶性肿瘤发病率的 5%~10%, 预后差, 复发转移率高^[1]。对无法切除的晚期尿路上皮癌患者而言, 全身化疗为一种有效治疗手段。吉西他滨+顺铂(GC)化疗方案为治疗晚期尿路上皮癌的一线方案, 可一定程度改善患者预后, 延长患者生存周期, 且不良反应较传统方案低^[2]。但临床实践中显示, 晚期尿路上皮癌经 GC 化疗后远期生存率仍处于低水平, 仍需进一步探寻治疗方案。目前, 程序性死亡受体-1(PD-1)/程序性死亡受体-1 配体(PD-L1)免疫检查点抑制剂在肺癌、肾细胞癌、肝癌等研究中收获了良好效果, 为恶性肿瘤治疗提供了新途径^[3-5]。国外研究显示, 免疫治疗联合一线化疗对延长尿路上皮癌患者生存周期具有一定积极效益^[6]。但国内相关研究报道较为鲜见, 仍需进一步研究论证。基于此, 本研究尝试观察 PD-1 单抗联合 GC 化疗治疗晚期尿路上皮癌的疗效及对肿瘤恶性程度的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将本院 2019 年 1 月至 2020 年 6 月收治的 64 例晚期尿路上皮癌患者作为研究对象, 以电脑随机数字表法分为联合组、化疗组, 各 32 例。患者纳入标准: (1)均经病理检查证实为尿路上皮癌; (2)临床分期ⅢB~Ⅳ期; (3)无法进行手术或者术后出现复发转移; (4)存在客观可测定病灶; (5)经免疫组织化学法测定肿瘤细胞表面 PD-L1 表达阳性率均≥1%; (6)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分≤2 分; (7)卡氏功能状态评分量表(KPS)≥70 分; (8)预计生存期≥3 个月; (9)知晓本研究治疗方法利弊, 自愿签订知情同意书。排除标准: (1)合并自身免疫系统疾病、血液系统疾病、其他类型恶性肿瘤者; (2)合并严重心肺疾病者; (3)严重肝肾功能不全者; (4)近一个月有外伤、手术史者; (5)肿瘤出现脑转移者; (6)既往曾行免疫治疗者; (7)合并严重周围神经感觉异常者。研究经医院医学伦理委员会同意。2 组患者性别、年龄、ECOG 评分、肿瘤转移情况、分化程度、肿瘤部位等资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	ECOG 评分[n(%)]	
		男	女		0~1 分	2 分
联合组	32	23(71.88)	9(28.13)	63.74±6.57	25(78.12)	7(21.88)
化疗组	32	21(65.63)	11(34.38)	62.96±6.04	24(75.00)	8(25.00)
χ^2/t		0.291		0.494	0.087	
P		0.590		0.623	0.768	

组别	n	肿瘤转移情况[n(%)]				分化程度[n(%)]		肿瘤部位[n(%)]	
		骨	肝	肺	远处淋巴结	低级别	中高级别	上尿路	膀胱
联合组	32	3(9.37)	6(18.75)	9(28.13)	14(43.75)	7(21.88)	25(78.12)	13(40.62)	19(59.38)
化疗组	32	4(12.50)	7(21.88)	8(25.00)	13(40.62)	9(28.13)	23(71.87)	11(34.37)	21(65.63)
χ^2/t		0.316				0.333		0.267	
P		0.957				0.564		0.606	

1.2 方法

化疗组予以 GC 化疗; 第 1 天, 第 8 天予以吉西他滨[山东睿鹰制药集团有限公司, 国药准字

H20213298]1 000 mg/m²; 第 2 天予以顺铂[吉斯美(武汉)制药有限公司, 国药准字 H20044945]70~75 mg/m², 3 周为一个化疗周期。联合组予以 PD-1 单

抗联合 GC 化疗:GC 化疗方法同化疗组,在此基础上联合使用帕博利珠单抗(美国默沙东公司,批准文号 S20180019),每 21 天予以 200 mg 帕博利珠单抗,静脉滴注。2 组均治疗 6 周。注意在顺铂使用期间需充分水化,保证尿量 $\geq 2\,000\text{ mL/d}$ 。在化疗期间每周检测血常规与肝肾功能,若血常规检查示血小板、白细胞减少时需采取细胞刺激因子治疗,产生化疗有关非血液系统不良反应时需给予补液、止吐等对症治疗。

1.3 疗效评估标准

治疗 6 周后采取 MRI 或 CT 检查,参考原发病灶实体瘤疗效评价标准 1.1 版(RECIST1.1)评估患者疗效,分为疾病进展、疾病稳定、部分缓解、完全缓解,疾病缓解率=(部分缓解患者数+完全缓解患者数)/总患者数 $\times 100\%$;疾病控制率=(疾病稳定患者数+部分缓解患者数+完全缓解患者数)/总患者数 $\times 100\%$ ^[7]。

1.4 观察指标

(1)2 组治疗 6 周后疗效。(2)2 组治疗前、治疗 3 周、治疗 6 周后血清肿瘤标志物水平,上述时间点分别采集患者 5 mL 清晨空腹静脉血样,以 3 000 r/min 转速低温下离心 10 min(离心半径 8 cm),取血清,以全自动免疫分析仪(美国 Abbott AxSYM 公司)测定血清糖类抗原 125(CA125)水平,酶联免疫吸附法测定肿瘤特异性生长因子(TSGF)水平,化学发光免疫分析法测定细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)水平,试剂盒均购自深圳瑞华同康生物公司。(3)治疗期间不良反应情况,参考常见不良反应事件评价标准 4.0 版(CTCAE4.0),分为 I~IV 级。(4)治疗后通过电

话、微信、门诊随访方式统计 2 组 18 个月内生存情况。

1.5 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验、组内比较行配对 t 检验;不同时间点、组间及交互作用下计量资料行重复测量分析;计数资料以例数和百分比表示,组间比较行 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组疗效

2 组治疗 6 周后疾病缓解率($\chi^2=0.563,P<0.453$)、疾病控制率($\chi^2=1.896,P<0.169$)比较差异无统计学意义,见表 2。

2.2 组间组内血清肿瘤标志物水平

2 组血清 CA125、TSGF、CYFRA21-1 水平组间、不同时间点及交互作用比较,差异有统计学意义($P<0.05$),联合组血清 CA125、TSGF、CYFRA21-1 水平下降幅度较化疗组更明显。两两比较,2 组治疗前上述指标水平差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,2 组治疗 3、6 周后上述指标水平均下降,且联合组下降幅度较化疗组更明显($P<0.05$),见表 3。

2.3 2 组不良反应率

治疗期间联合组皮疹、乏力发生率较化疗组更高($P<0.05$),2 组肺炎、发热、视力模糊、外周神经毒性、口腔黏膜炎、脱发、肝功能损害、肾功能损害、胃肠道反应、贫血、血小板减少症、白细胞减少症发生率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 2 2 组疗效比较[n(%)]

组别	n	疾病进展	疾病稳定	部分缓解	完全缓解	疾病缓解	疾病控制
联合组	32	3(9.38)	11(34.38)	14(43.75)	4(12.50)	18(56.25)	29(90.63)
化疗组	32	7(21.88)	10(31.25)	13(40.63)	2(6.25)	15(46.88)	25(78.13)

表 3 组间组内血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CA125(U/mL)			TSGF(U/mL)			CYFRA21-1($\mu\text{g/L}$)		
		治疗前	治疗 3 周后	治疗 6 周后	治疗前	治疗 3 周后	治疗 6 周后	治疗前	治疗 3 周后	治疗 6 周后
联合组	32	68.49 $\pm$ 9.16	51.24 $\pm$ 5.83 ^{ab}	37.76 $\pm$ 3.49 ^{ab}	70.12 $\pm$ 8.25	61.79 $\pm$ 5.27 ^{ab}	55.86 $\pm$ 4.09 ^{ab}	8.12 $\pm$ 1.65	5.58 $\pm$ 1.08 ^{ab}	4.30 $\pm$ 0.94 ^{ab}
化疗组	32	67.25 $\pm$ 8.37	58.09 $\pm$ 6.65 ^b	44.53 $\pm$ 4.18 ^b	69.07 $\pm$ 8.64	65.03 $\pm$ 6.15 ^b	60.63 $\pm$ 4.79 ^b	7.96 $\pm$ 1.47	6.63 $\pm$ 1.19 ^b	5.18 $\pm$ 1.03 ^b
F _{组间}		14.586			8.479			12.136		
P _{组间}		<0.001			<0.001			<0.001		
F _{时间}		20.169			13.584			19.475		
P _{时间}		<0.001			<0.001			<0.001		
F _{交互}		16.538			10.325			15.754		
P _{交互}		<0.001			<0.001			<0.001		

^a: $P<0.05$,与同时时间点化疗组比较;^b: $P<0.05$,与同组治疗前比较。

表 4 2 组不良反应率比较[n(%)]

项目	联合组(n=32)			化疗组(n=32)			χ^2	P
	I ~ II 级	III ~ IV 级	合计	I ~ II 级	III ~ IV 级	合计		
肺炎	3(9.38)	0	3(9.38)	0	0	0	1.399	0.237
发热	3(9.38)	1(3.13)	4(12.50)	0	0	0	2.400	0.121
视力模糊	2(6.25)	0	2(6.25)	0	0	0	0.516	0.473
外周神经毒性	3(9.38)	0	3(9.38)	0	0	0	1.399	0.237
口腔黏膜炎	1(3.13)	0	1(3.13)	0	1	1(3.13)	0.516	0.473
皮疹	7(21.88)	3(9.38)	10(31.25)	2(6.25)	0	2(6.25)	6.564	0.010
脱发	3(9.38)	0	3(9.38)	4(12.50)	0	4(12.50)	0.000	1.000
乏力	7(21.88)	1(3.13)	8(25.00)	2(6.25)	0	2(6.25)	4.267	0.039
肝功能损害	4(12.50)	1(3.13)	5(15.63)	4(12.50)	0	4(12.50)	0.000	1.000
肾功能损害	6(18.75)	0	6(18.75)	4(12.50)	1(3.13)	5(15.63)	0.110	0.740
胃肠道反应	17(53.13)	2(6.25)	19(59.38)	15(46.88)	1(3.13)	16(50.00)	0.568	0.451
贫血	11(34.38)	1(3.13)	12(37.50)	7(21.88)	2(6.25)	9(28.13)	0.638	0.425
血小板减少症	7(21.88)	2(6.25)	9(28.13)	8(25.00)	3(9.38)	11(34.38)	0.291	0.590
白细胞减少症	12(37.50)	2(6.25)	15(46.87)	14(43.75)	5(15.63)	20(62.50)	1.500	0.221

2.4 2 组生存情况

2 组治疗后均进行 18 个月随访,共有 3 例病例脱落,联合组脱落 1 例,化疗组脱落 2 例。2 组治疗后 6、12 个月生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$),联合组治疗 18 个月生存率高于化疗组($P<0.05$),见表 5、图 1。

表 5 2 组生存率比较[n(%)]

组别	n	6 个月	12 个月	18 个月
联合组	31	25(80.65)	21(67.74)	19(61.29)
化疗组	30	20(66.67)	15(50.00)	9(30.00)
χ^2		1.540	1.984	6.011
P		0.215	0.159	0.014

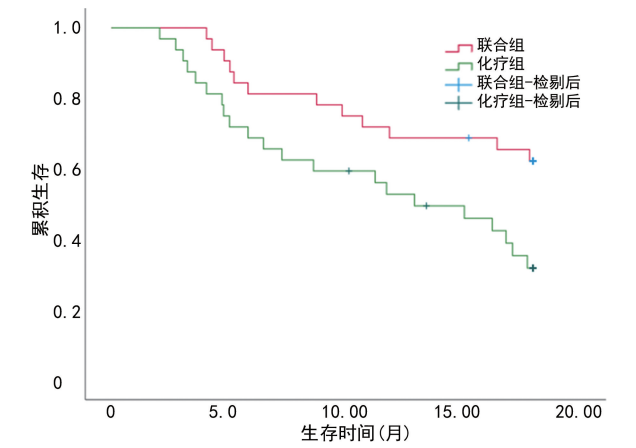


图 1 生存曲线

3 讨 论

尿路上皮癌属化疗敏感性恶性肿瘤,对临床多种化疗方案均有效,其中 GC 化疗方案因其治疗有效率

高、不良反应小被作为治疗尿路上皮癌标准一线方案^[8-9]。刘涛^[10]研究中显示,GC 化疗治疗晚期膀胱癌客观缓解率为 35.14%,中位生存期为 14.3 个月。可见单纯应用 GC 方案治疗仍有一定疗效,但难以提高患者远期生存受益,仍需探寻进一步改善手段。

国内外研究报道,PD-1 单抗联合化疗应用于晚期肺癌、肝癌等均明显提升治疗反应率,改善临床获益^[11-12]。本研究显示,对晚期尿路上皮癌应用 PD-1 单抗联合 GC 化疗治疗后疾病缓解率、疾病控制率虽增高不明显,但治疗后 18 个月生存率为 61.29%,显著高于单一化疗患者。这与韩馥馨等^[13]研究报道的 PD-1 单抗联合吉西他滨或者紫杉醇+铂类化疗可延长晚期尿路上皮癌患者中位无进展生存期结果相互支持。提示应用 PD-1 单抗联合 GC 化疗治疗可延长患者生存时间,疗效更理想。有关研究报道,化疗可杀伤癌细胞,凋亡的癌细胞可大量释放出肿瘤自身抗原,后者被抗原提呈细胞所摄取后会给肿瘤呈递特异性 T 淋巴细胞^[14]。而帕博利珠单抗作为一种 PD-1 抑制剂,能同 T 淋巴细胞上的 PD-1 受体结合,进而阻断其同 PD-L1 及 PD-L2 结合,解除由 PD-1 通路诱导的免疫应答抑制,改善 T 细胞对癌细胞免疫监视作用,阻止癌细胞增殖并促使其凋亡,增强治疗效果,利于提升生存周期^[15]。但也有国外研究报道,与单纯化疗比较,应用免疫治疗联合化疗治疗晚期尿路上皮癌患者未取得显著疗效优势^[16]。由于应用 PD-1 单抗联合化疗治疗尿路上皮癌疗效尚处于持续论证阶段,其确切疗效仍需大量研究证实。

尿路上皮癌可导致体内肿瘤标志物表达变化,对

这些标志物水平进行监测可为疾病病情转归及疗效评价提供参考。CA125 可影响细胞黏附作用,且可抑制免疫细胞发挥正常功能,使癌细胞产生免疫逃逸,研究报道,其还可与腹膜上锚定糖蛋白相结合,促进肿瘤产生腹膜转移^[17]。TSGF 是肿瘤细胞与肿瘤血管新生过程中形成的糖脂、糖蛋白组成的物质,表达水平与肿瘤血管新生、肿瘤浸润、转移密切相关^[18-19]。CYFRA21-1 在正常人体液中呈低表达,当产生上皮细胞癌变后,细胞角蛋白会被蛋白酶降解,致使 CYFRA21-1 释放进入血液,导致血液 CYFRA21-1 表达增高,研究报道,其表达与膀胱尿路上皮癌患者预后有关^[20]。由本研究可知,应用 PD-1 单抗联合 GC 化疗治疗后患者血清 CA125、TSGF、CYFRA21-1 水平下降较单一化疗更显著。也提示应用 PD-1 单抗联合 GC 化疗治疗可降低肿瘤恶性程度。分析帕博利珠单抗能阻止癌细胞增殖、侵袭,并促使其产生凋亡,使肿瘤局部病灶缩小或消失,有助于减少有关肿瘤标志物分泌^[21]。

在用药安全性方面,应用 PD-1 单抗联合 GC 化疗患者出现了肺炎、发热、外周神经毒性、视力模糊等不良反应,且治疗期间皮疹、乏力发生率较高。提示在联合 PD-1 单抗治疗期间应注意防范皮疹、乏力,保证用药安全。

综上所述,应用 PD-1 单抗联合 GC 化疗治疗晚期尿路上皮癌可降低肿瘤恶性程度,延长生存时间,且可获得良好安全性,但需注意防范皮疹、乏力等不良反应发生。

参考文献

[1] 胡新一,吉正国,许永德,等. 上尿路尿路上皮癌的化疗及免疫治疗进展[J]. 中国医刊,2021,56(6):587-590.

[2] 王思旭,王志鹏,尚东浩,等. 吉西他滨联合顺铂/卡铂方案辅助化疗治疗上尿路尿路上皮癌的安全性研究[J]. 国际外科学杂志,2019,46(8):548-554.

[3] XIA L, LIU Y, WANG Y. PD-1/PD-L1 Blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer:current status and future directions[J]. Oncologist,2019,24(Suppl. 1):31-41.

[4] 廖元宇,白玉贤. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期肝细胞癌的机制及研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(11):1989-1993.

[5] DING L, DONG H Y, ZHOU T R, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors-based treatment for advanced renal cell carcinoma;mechanisms affecting effi-

cacy and combination therapies [J]. Cancer Med,2021,10(18):6384-6401.

[6] BURTNESS B, HARRINGTON K J, GREIL R, et al. KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048):a randomised, open-label, phase 3 study[J]. Lancet,2019,394(10212):1915-1928.

[7] 魏伦忠,易文燕. 培美曲塞联合奈达铂对一线化疗失败的晚期尿路上皮癌的有效性及安全性分析[J]. 中国现代药物应用,2019,13(11):126-127.

[8] 吴建强,黄成,赵浩,等. 培美曲塞钠和吉西他滨分别联合顺铂治疗晚期膀胱尿路上皮癌的安全性和有效性的临床对比研究[J]. 国际泌尿系统杂志,2019,39(5):811-815.

[9] 肖荆,阮极盟,王苗苗,等. 进展期上尿路上皮癌患者根治术后 GC 方案辅助化疗的疗效及预后相关因素[J]. 现代泌尿外科杂志,2019,24(8):625-629.

[10] 刘涛. 苦参注射液联合 GC 化疗方案对晚期膀胱癌患者化疗耐受性及中位生存期的影响[J]. 药品评价,2018,15(9):35-38.

[11] XUE Y, GAO S, GOU J, et al. Platinum-based chemotherapy in combination with PD-1/PD-L1 inhibitors: preclinical and clinical studies and mechanism of action[J]. Expert Opin Drug Deliv,2021,18(2):187-203.

[12] HAYASHI H, NAKAGAWA K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer [J]. Int J Clin Oncol,2020,25(5):818-830.

[13] 韩馥馨,吴朝真,李晓燕,等. 晚期尿路上皮癌患者一线应用 PD-1 单抗联合化疗与单纯化疗临床疗效及安全性比较[J]. 解放军医学院学报,2021,42(3):241-245.

[14] 薛艳峰. 化疗联合帕博利珠单抗治疗晚期肺腺癌患者 20 例观察[J]. 中国药物与临床,2020,20(8):1335-1337.

[15] 王芸,王郁阳,姜曼,等. 帕博利珠单抗对晚期非小细胞肺癌患者 T 淋巴细胞亚群的影响及疗效观测[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(3):182-187.

[16] GAO J, SIEFKER-RADTKE A O, NAVA I N, et al. A pilot pre-surgical study evaluating anti-pd-l1 durvalumab (durva) plus anti-CTLA-4 tremelimumab (treme) in patients (下转第 3282 页)